

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 676 395 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 95105088.9

(51) Int. Cl. 6: C07D 207/40, C07D 307/68,  
C07D 333/38, C07D 403/04,  
C07D 405/04, C07D 409/04,  
C07D 401/12, C07D 403/12,  
C07D 405/12, C07D 409/12,  
A61K 31/34

(22) Anmeldetag: 05.04.95

(23) Priorität: 11.04.94 DE 4412334

Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
11.10.95 Patentblatt 95/41

Rüdesheimer Strasse 7

D-65719 Hofheim (DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

Erfinder: Schwark, Jan-Robert, Dr.

Loreleistrasse 63

D-65929 Frankfurt (DE)

(21) Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
Brüningstrasse 50  
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

Erfinder: Weichert, Andreas, Dr.

Leipziger Strasse 21

D-63329 Egelsbach (DE)

Erfinder: Scholz, Wolfgang, Dr.

Unterortstrasse 30

D-65760 Eschborn (DE)

Erfinder: Albus, Udo, Dr.

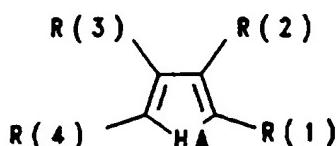
Am Römerkastell 9

D-61197 Florstadt (DE)

(22) Erfinder: Kleemann, Heinz-Werner, Dr.  
Mainstrasse 29  
D-65474 Bischofsheim (DE)

(54) Substituierte N-Heteroaroylguanidine, als Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters, als Antiarrhythmika und als Inhibitoren der Proliferation von Zellen.

(57) Die Erfindung betrifft Heteroaroylguanidine der Formel I



**EP 0 676 395 A2**

worin die Substituenten HA und R(1) bis R(5) die in Anspruch 1 wiedergegebenen Bedeutungen haben. Diese Verbindungen I haben sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponent zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen einer ischämisch induzierten Schädigung, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierten Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxisch und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Form I I infolge Inhibition des zellulären  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelö-

sten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induziert eine Krankheit eingesetzt werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielweise bei Behandlung mit oder der Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel in der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Die Erfindung b trifft H teroarylguanidine der Formel I



10 worin bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5).

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>am</sub>H<sub>2am</sub>R(81),

am Null, 1, 2 R(81) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

15 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH<sub>3</sub>; oder

R(81) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Heteroaryl,

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3

20 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino;

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

und der jeweils andere

25 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -OR(6), C<sub>r</sub>F<sub>2r+1</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR(6)R(7), R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

r 1, 2, 3, 4,

R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>), R(8)-SO<sub>bm</sub>, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R(12)R-

30 (13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist.

X Sauerstoff, S, NR(14),

R(14) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

bm Null, 1, 2,

35 p Null, 1, 2,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

n Null, 1, 2, 3, 4,

40 R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht, R(10) und R(13) unabhängig

H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

45 wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>al</sub>H<sub>2al</sub>R(18),

50 al Null, 1, 2

R(18) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

od r

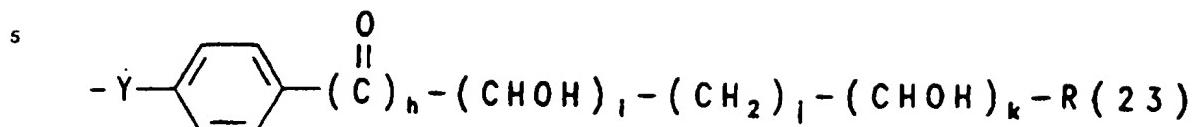
55 R(3), R(4) unabhängig voneinander

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Heteroaryl,

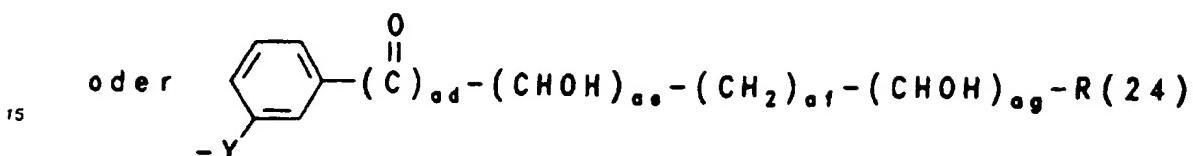
das über C od r N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

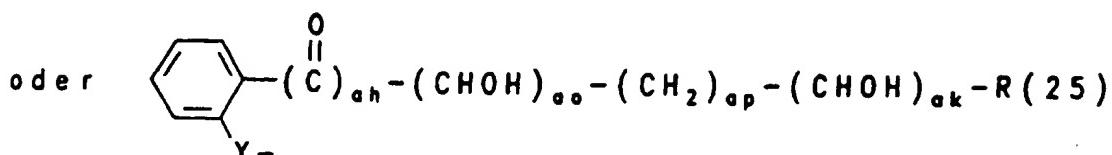
R(3), R(4) unabhängig von inander



10



20      oder



25

Y      Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-.

h, ad, ah unabhängig Null, 1,

i, j, k, ae, af, ag, ao, ap und ak unabhängig Null, 1, 2, 3, 4,

wobei jedoch jeweils

30      h, i und k nicht gleichzeitig Null.

ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie

ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind,

R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,

oder

35      R(3), R(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, -C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>R(26),

g      Null, 1, 2, 3, 4

R(26) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F,

40      Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);

45      R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C<sub>a</sub>H<sub>2a</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteraryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,

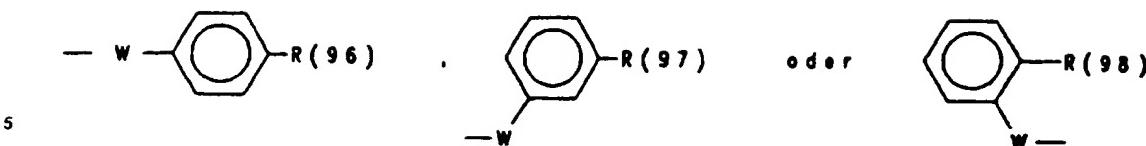
a      Null, 1, 2,

R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl50      oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

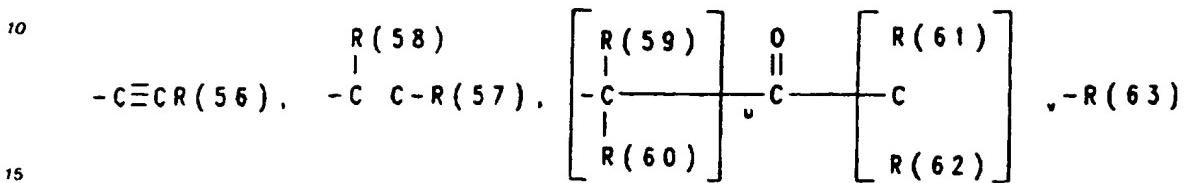
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

55



- R(96), R(97), R(98) unabhängig ( $C_1$ - $C_9$ )-Heteroaryl,  
das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten  
10 aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ ,  $CH_3$ , Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino, Benzyl.  
W Sauerstoff, S oder NR(36)-.  
R(36) H, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl,  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
15 R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-,  
cm 1 oder 2,  
R(37) ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Perfluoralkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Alkenyl,  
 $-C_8H_{2s}$ -R(40),  
s Null, 1, 2, 3 oder 4,  
20 R(40) ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkyl;  
R(38) H, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_8$ )-Perfluoralkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Alkenyl,  
 $-C_wH_{2w}$ -R(43),  
25 w Null, 1, 2, 3, 4,  
R(43) ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkyl,  
R(39) H, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkyl,  
30 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine  $CH_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH,  $N-CH_3$  oder N-Benzyl ersetzt sein kann;  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
R(46)X(1)-,  
35 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN<sup>(n)</sup>R(49)-,  
M Sauerstoff, S,  
A Sauerstoff, NR(50),  
D C, SO  
R(46) ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_8$ )-Alkenyl,  $(CH_2)_bC_dF_{2d+1}$ ,  $-C_xH_{2x}$ -R(51),  
40 b Null, 1,  
d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
x Null, 1, 2, 3, 4,  
R(51) ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl, Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $CF_3$ , Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit  
45 R(52) und R(53) gleich H, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl oder ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkyl;  
R(47), R(48) und R(50) unabhängig  
Wasserstoff, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Perfluoralkyl,  
R(49) definiert wie R(46), wobei  
R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,  
50 von denen eine  $CH_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH,  $N-CH_3$  oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
wobei A und N<sup>(n)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).



- 20       $-(\text{CH}_2)_y-(\text{CHOH})_z-(\text{CH}_2)_{aa}-(\text{CH}_2\text{OH})_b-\text{R}(71)$  oder  
 $-(\text{CH}_2)_{ab}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_{ac}-\text{R}(72)$ ,  
 $\text{R}(71), \text{R}(72)$  Wasserstoff, Methyl,
- 25      u      1, 2, 3, 4,  
v      Null, 1, 2, 3, 4,  
y, z, aa    gleich oder verschieden  
Null, 1, 2, 3 oder 4,  
t      1, 2, 3, 4,  
R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden  
Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, oder  
R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom
- 30      ein  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -Cycloalkyl;  
R(63)  
H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -Cycloalkyl,  $-\text{C}_6\text{H}_{2n}-\text{R}(73)$ ,  
e      Null, 1, 2, 3 oder 4,  
R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
35      Phenyl,  
das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Methyl,  
Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl,  
oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -Heteroaryl,  
das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;
- 40      R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,  
oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-,  
R(76) R(77)R(78)N-(C = Y'),  
Y'      Sauerstoff, S, N-R(79),  
45      R(77) und R(78) gleich oder verschieden  
H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -Alkenyl,  $-\text{C}_6\text{H}_2-\text{R}(80)$ ,  
f      Null, 1, 2, 3, 4,  
R(80)  $(\text{C}_5-\text{C}_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl,  
welches unsubstituiert oder substituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Methoxy oder
- 50       $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, oder  
R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch  
Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei  
R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;  
oder  
55      R(3), R(4) unabhängig voneinander  
NR(84)R(85),  
R(84), R(85) unabhängig voneinander  
H,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch

Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann.  
oder von denen eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch CH-C<sub>dm</sub>H<sub>2dm+1</sub> ersetzt sein können,  
sowie dann pharmazeutisch verträgliche Salz,  
wobei jedoch Verbindungen ausgenommen sind, in denen die Reste R(1) bis R(4) sowie HA folgendermaßen kombiniert sind:

10

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Et	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Me	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	H	O

15

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH<sub>3</sub>, -OH, -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, R(8)-SO<sub>2</sub>,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

R(3) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>ai</sub>H<sub>2ai</sub>R(18),

ai Null, 1, 2

R(18) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

oder

R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und die unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3) -C≡CR(56).

R(56) Phenyl,

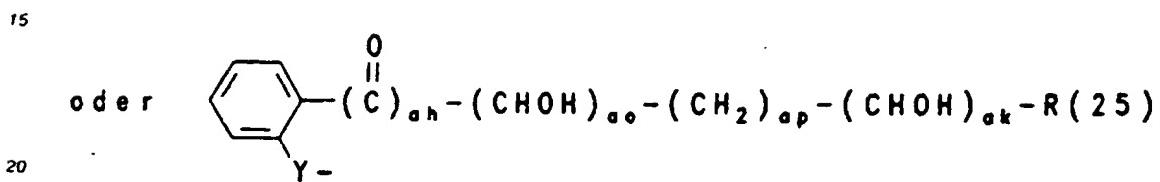
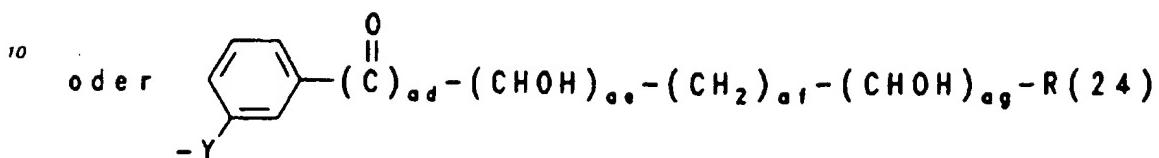
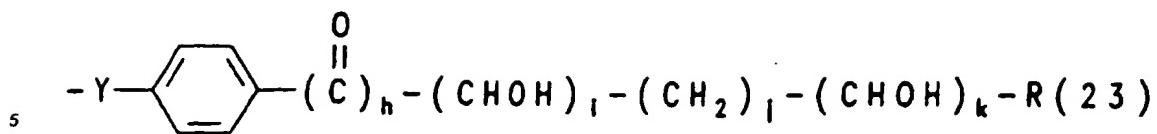
das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,

Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH<sub>3</sub>,

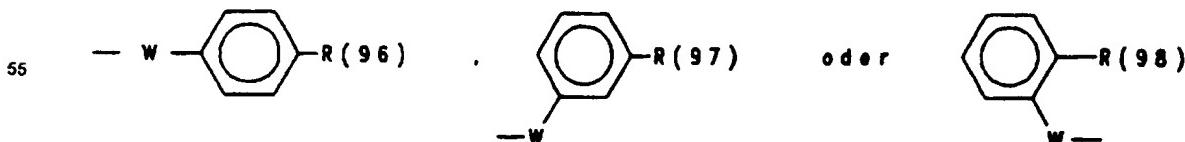
R(4)

50

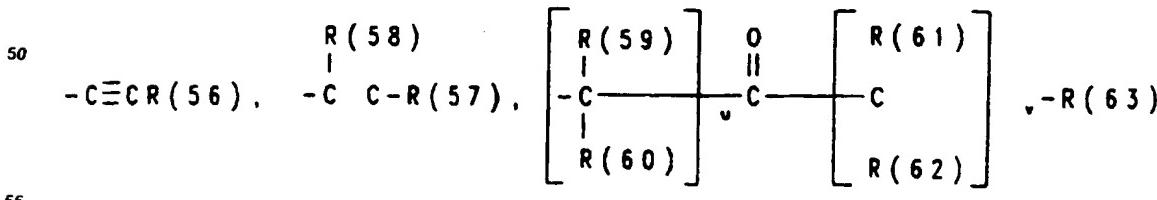
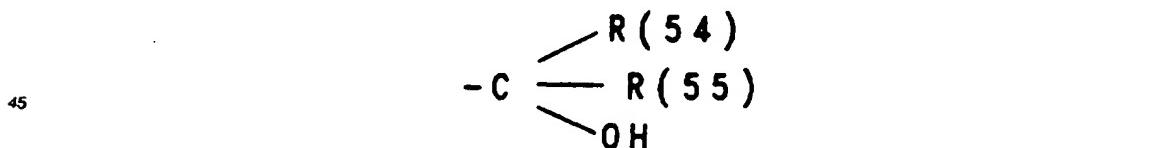
55



- Y      Sauerstoff, -S- oder -NR(22).  
 h, ad, ah unabhängig Null, 1.  
 25     i, k, ag, ao und ak unabhängig Null, 1, 2, 3.  
 j, af und ap unabhängig Null, 1,  
 wobei jedoch jeweils  
 h, i und k nicht gleichzeitig Null,  
 ad, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie  
 30     ah, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind.  
 R(23), R(24) R(25) und R(22) unabhängig Wasserstoff, Methyl,  
 oder  
 R(4) Wasserstoff, F, Cl, Br, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl,  
 -C<sub>q</sub>H<sub>2q</sub>R(26),  
 35     wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist.  
 q      Null, 1, 2, 3, 4.  
 g      Null, 1, 2,  
 R(26) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 40     Methyl, Methoxy oder NR(27)R(28), mit R(27) und R(28) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 oder  
 R(4) SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);  
 R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig -C<sub>a</sub>H<sub>2a</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und Pyridyl,  
 45     das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>,  
 Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino,  
 a      Null, 1,  
 R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander  
 Wasserstoff, CH<sub>3</sub>.  
 50     oder  
 R(4)

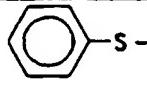
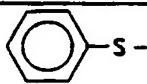
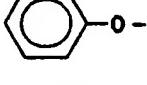


- R(96), R(97), R(98) unabhängig Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, das jeweils unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe  
 F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Dimethylamino, Benzyl,  
 W Sauerstoff, S od r NR(36)-,
- 5 R(36) H, M thyl,  
 oder  
 R(4) R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-.  
 R(37) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>3</sub>H<sub>2s</sub>-R(40),  
 s Null, 1.
- 10 R(40) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 R(38) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, -C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-R(43),  
 w Null, 1,
- 15 R(43) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,  
 Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CH<sub>3</sub>,  
 R(39) H, CH<sub>3</sub>,  
 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-
- 20 Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;  
 oder  
 R(4) R(46)X(1)-.  
 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C = O)A-, NR(48)C = MN<sup>(\*)</sup>R(49)-,
- 25 M Sauerstoff,  
 A Sauerstoff, NR(50),  
 R(46) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C<sub>d</sub>F<sub>2d+1</sub>, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(51),  
 b Null, 1,  
 d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
 x Null, 1,
- 30 R(51) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 R(47), R(48) und R(50)  
 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
 35 R(49) definiert wie R(46), wobei  
 R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,  
 von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
 wobei A und N<sup>(\*)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;  
 oder  
 40 R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),



R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gl ich od r verschi den  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(CHOH)<sub>z</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>aa</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>b</sub>-R(71) oder

- $-(\text{CH}_2)_{ab}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_{ac}-\text{R}(72)$ ,  
 R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,  
 u 1, 2,  
 v Null, 1, 2,  
 5 y, z, aa gleich oder v rschieden  
     Null, 1, 2.  
 t 1, 2, 3,  
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden Wasserstoff,  $\text{CH}_3$ ,  
 oder  
 10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom  
     ein ( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )-Cycloalkyl;  
     R(63)  
     H, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )-Alkyl, ( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )-Cycloalkyl,  $-\text{C}_6\text{H}_{2e}$ -R(73),  
     e Null, 1, 2,  
 15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
     Phenyl,  
     das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Methyl,  
     Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder  $\text{CH}_3$ .  
     oder  
 20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
     ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_9$ )-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und  
     Pyridyl,  
     das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;  
     R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)  
 25 Wasserstoff oder Methyl,  
     oder  
     R(4) R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-,  
     R(76) R(77)R(78)N-(C = Y')-,  
     Y' Sauerstoff, S, N-R(79),  
 30 R(77) und R(78) gleich oder verschieden  
     H, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )-Alkyl, ( $\text{C}_3\text{-}\text{C}_6$ )-Alkenyl,  $-\text{C}_1\text{H}_{2r}$ -R(80),  
     f Null, 1,  
     R(80)  
     ( $\text{C}_5\text{-}\text{C}_7$ )-Cycloalkyl, Phenyl,  
 35 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Methoxy oder  $\text{CH}_3$ , oder  
     R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch  
     Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei  
     R(79) wie R(77) definiert ist,  
     oder  
 40 R(4) NR(84)R(85),  
     R(84), R(85) unabhängig voneinander  
     H, ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ )-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch  
     Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder H-Benzyl ersetzt sein kann,  
     oder von denen eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch CH-CH<sub>3</sub> ersetzt sein können.  
 45 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:  
     R(1)  
     -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
     HA  
     S, O, NH, NCH<sub>3</sub>  
 50 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

	R(2)	R(3)	R(4)
5	H	n-BuNH-	Cl
10	H	H <sub>2</sub> NSO <sub>2</sub> -	
15	H	MeSO <sub>2</sub>	
20	H		Me
25	H		
30	H		Me
	H		Cl
	H		MeSO <sub>2</sub> -

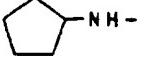
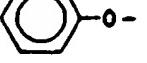
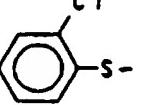
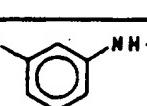
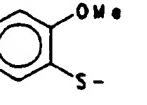
35

40

45

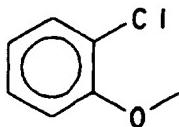
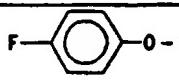
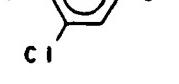
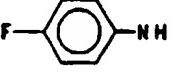
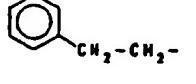
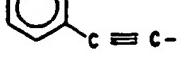
50

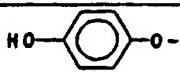
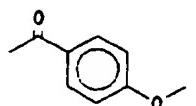
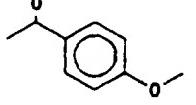
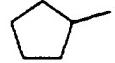
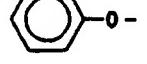
55

	H	MeSO <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>
5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	Cl <sup>-</sup>	
35	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
45	H	MeSO <sub>2</sub>	
50	H	MeSO <sub>2</sub>	

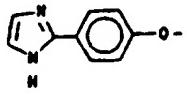
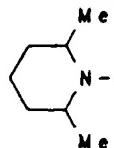
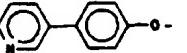
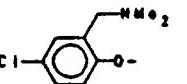
	H		
5	H		
10	H		
15	H		
20	H		
25	H		
30	H		
35	H		
40			
45	H		
50	Me	Me	H
	H		i-Pr
	H		H

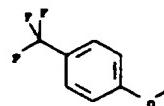
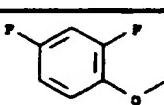
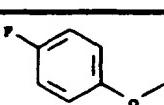
	H		Cl
5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	MeNH-
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Et <sub>2</sub> N-
	H	t-Bu	OH
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
35	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	2-Naphthyl
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40	H		Me
45	H		
50	H	Cl	Et <sub>2</sub> N-
	H	Me <sub>2</sub> N-	H

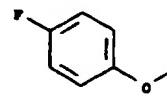
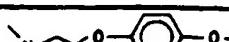
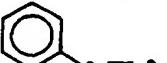
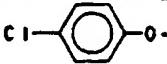
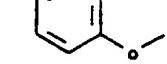
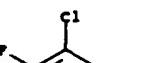
5	H	$\text{MeSO}_2^-$	
10	H	Br	$\text{NH}_2$
	H	Cl	H
15	H	$\text{MeSO}_2^-$	
	H	$\text{MeSO}_2^-$	
20	H	$\text{CF}_3$	$\text{CF}_3$
	H	Me	Me
25	H	I	$\text{CF}_3$
	H	Me	H
	H	H	t-Bu
30	H	$\text{MeSO}_2^-$	
	H	Me	Cl
35	H	Br	Me
	H	Cl	$\text{MeO}^-$
	H	$\text{MeCO}^-$	
40	H	Br	Br
	H	$\text{MeSO}_2^-$	
45	H	$\text{MeSO}_2^-$	
50	$\text{NH}_2$	Br	Me

	H	Me <sub>2</sub> N-	t-Bu
5	H	MeSO <sub>2</sub> -	
10	H		H
15	H		MeO-
20	H	Me	Br
25	H	Cl	F
30	H	t-Bu	H
35	NH <sub>2</sub>	Cl	H
40	H		Me <sub>2</sub> N
45	H	Me <sub>2</sub> N	Cl
50	H	MeSO <sub>2</sub> -	7-Isochinolinoxy
	H	MeSO <sub>2</sub> -	6-Chinolinoxy
			
	H	MeSO <sub>2</sub> -	
	H	MeSO <sub>2</sub> -	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> -
	H	MeSO <sub>2</sub> -	
	H	Me <sub>2</sub> N-	
	H	Me <sub>2</sub> N-	
55	H	Me	Me <sub>2</sub> N-

	H		
5	H	Me	
10	H	Cl	i-Pr
15	H		i-Pr
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5-Chinolinoxy
25	H		CF <sub>3</sub>
30	H	i-Pr	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
35	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>
40	H	H	i-Pr
45	NH <sub>2</sub>	Br	Br
50	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
55	H		MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
60	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
65	H	Cl	
70	H	Me <sub>2</sub> N	i-Pr
75	H	MeHN-	i-Pr
80	H	Cl	Cl
85	H	Me	H <sub>2</sub> N-
90	H	Cl	H <sub>2</sub> N

	H	$\text{MeSO}_2^-$	
5			
10	H	$\text{MeSO}_2^-$	
15	H	$\text{Me}_2\text{N}-$	i-Pr
	$\text{CF}_3$	H	$\text{CF}_3$
20	H	Br	Me
	H	Me	Cl
	H	$\text{Me}_2\text{N}$	Me
	H	$\text{CF}_3$	$\text{MeHN-}$
25	H	$\text{CH}_3\text{CO-}$	$(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2$
	H	$\text{MeSO}_2^-$	
30	H	$\text{CF}_3\text{-O-}$	H
	H	Me	$\text{Me}_2\text{N}$
	H	Cl	$\text{Me}_2\text{N-}$
35	H	$\text{MeSO}_2^-$	
	H	$\text{CH}_3\text{CO-}$	i-Pr
40	H	Br	$\text{BnO-}$
	H	$\text{CF}_3$	Br
	H	i-Pr	$\text{MeO-}$
45	H	$\text{MeSO}_2^-$	
50	H	$\text{MeSO}_2^-$	

	H	MeO-	t-Bu
5	H	Br	i-Pr
	CF <sub>3</sub>	H	H
	H	CF <sub>3</sub>	F
10	H	Ph	CF <sub>3</sub>
	H	CF <sub>3</sub>	1-Imidazolyl
	H	MeCO-	t-Butylmethyl
	H	Br	F
15	H	Br	MeO-
	H	CF <sub>3</sub>	PhO-
	H	CF <sub>3</sub>	Cyclopentyl
20	H	MeSO <sub>2</sub> -	Cyclobutyl
	H	Me	CF <sub>3</sub>
25	H	MeSO <sub>2</sub> -	
	H	OH	t-Butyl
30	H	Cl	OMe
	H	CF <sub>3</sub>	i-Pr
	F	CF <sub>3</sub>	H
35	F	H	CF <sub>3</sub>
	H	t-Butyl	OMe
40	H	MeCO-	
45	H	MeCO-	
	H	t-Butyl	i-Butyl
50	H	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> -	i-Propyl

5	H	$\text{CF}_3\text{-SO}_2^-$	
10	Cl	$\text{CF}_3$	H
	Cl	H	$\text{CF}_3$
	H	H	Perfluoro-i-propyl
	H	H	H
15	H	$\text{MeSO}_2$	
20	H	H	Perfluoro-n-propyl
	H	$\text{CF}_3$	
25	H	$\text{CF}_3$	
30	H	$\text{CF}_3$	
	H	F	$\text{CF}_3$
35	H	$\text{MeSO}_2^-$	
40	H	t-Butyl	i-Propyl
	H	t-Butyl	n-Butyl
	H	i-Propyl	F
45	H	i-Butyl	F
	H	Cl	1-Imidazolyl
50	H	H	$\text{CF}_3\text{-CF}_2^-$
	H	H	$\text{CF}_3$

5	H	H	
10	H	$\text{MeSO}_2$	
15	H	$\text{CF}_3\text{SO}_2$	i-propyl

Unter ( $C_1$ - $C_9$ )-Heteroaryl werden insbesondere Reste verstanden, die sich von Phenyl oder Naphthyl ableiten, in welchen eine oder mehrere CH-Gruppen durch N ersetzt sind und/oder in welchen mindestens zwei benachbarte CH-Gruppen (unter Bildung eines fünfgliedrigen aromatischen Rings) durch S, NH oder O ersetzt sind. Des weiteren können auch ein oder beide Atome der Kondensationsstelle bicyclischer Rest (wie im Indolizinyl) N-Atome sein.

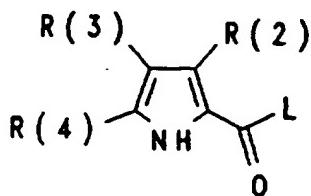
Als Heteroaryl gelten insbesondere Furanyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Phthalazinyl, Chinoxalinyl, Chinazolinyl, Cinnolinyl.

Enthält einer der Substituenten R(1) bis R(5) ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese sowohl S als auch R konfiguriert sein. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereomer, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

35



40

worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht, mit Guanidin umsetzt.

45 Die aktivierte Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegend n Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.

50 Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Heteroarylcabsonsäurederivaten (Formel II, L = OH) herstellen, wie beispielsweise die Methylester der Formel II mit L =  $\text{OCH}_3$  durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazolide der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol [L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1,351-367 (1962)], die gemischten

55 Anhydrid II mit  $\text{Cl-COOCH}_2\text{H}_5$  oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inert n Lösungsmittel, wie auch die Aktivierungen von Heteroarylcabsonsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder mit O-[Cyan(ethoxycarbonyl)-m-thylen]amino->1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escor,

L iden, 1991]. Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Form I II sind unter Angabe von Quellen mit ratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivats der Form I I mit Guanidin erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inertem organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Heteroarylcarbonsäuremethylester (II, L = OMe) mit Guanidin Methanol, Isopropanol oder THF zwischen 20°C und Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreiem Guanidin wurde vorteilhaft in inertem Lösungsmittel wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan oder Isopropanol gearbeitet. Aber auch Wasser kann als Lösungsmittel dienen.

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z.B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

Ein Teil der zugrundeliegenden Heteroarylcarbonsäurederivate der Formel II sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden, indem man beispielsweise 5-Halogen-4-chlorsulfonylbenzoësäuren mit Ammoniak oder Aminen in 4-Aminosulfonyl-5-Halogen-heteroarylcarbonsäuren bzw. mit einem schwachen Reduktionsmittel wie Natriumbisulfit und anschließender Alkylierung in 4-Alkylsulfonyl-5-Halogen-Heteroarylcarbonsäuren überführt und nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten zu erfindungsgemäßen Verbindungen I umgesetzt werden.

Die Einführung von substituierten Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffnucleophilen gelingt durch literaturbekannte Methoden der nucleophilen Substitution am Aromaten. Als Abgangsgruppe haben sich bei dieser Substitution Halogenide und Trifluormethansulfonate bewährt. Man arbeitet vorteilhaft in einem dipolaren aprotischen Lösungsmittel, wie zum Beispiel DMF oder TMU bei einer Temperatur zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, bevorzugt zwischen 80°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels. Als Säurefänger dient vorteilhaft ein Alkali- oder Erdalkalisalz mit einem Anion hoher Basizität und geringer Nucleophilie, wie zum Beispiel K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Die Einführung der Alkyl- oder Arylsubstituenten gelingt durch literaturbekannte Methoden des Palladium-vermittelten cross-couplings von Arylhalogeniden mit beispielsweise Organozinkverbindungen, Organostannanen, Organoboronsäuren oder Organoboranen.

Heteroarylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren infrage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetat, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.

Es war überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen salidiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, wie sie zum Behandeln von Krankheiten wichtig sind, die beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmen, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Form I I ebenfalls zur Behandlung von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der

Proliferation d r glatten G fäßmuskelzellen, aus. Deshalb komm n die Verbindungen der Formel I als wertvolle Th rapeutika für Krankheiten infrage, bei den n die Zellproliferation ine primäre oder sekundäre Ursach darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diab tische Spätkomplikatio-  
 n, Kr bserkrankung n, fibrotische Erkrankungen wi Lungenfibrose, Leb rfibrose oder Ni renfibr se. Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesond re bei Prostatahyperplasi bzw. Prostatahypertrophe verwendet werden.

Die erfindungsgem äßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsw ise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgem äßen Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die pr äventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielweise d r essentiellen Hypertonie, geeignet.

Gegenüber den bekannten Verbindungen weisen die Verbindungen nach der Erfindung eine signifikant verbesserte Wasserlöslichkeit auf. Daher sind sie wesentlich besser für i.V.-Applikationen geeignet.

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstof-  
 fen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen  
 Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, w äßrige,  
 alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesium-  
 carbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden.  
 Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe  
 oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl  
 oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Gluco-  
 se- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmaz utisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält d n Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbar-  
 keit des zu behandelnden Säugers.

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg, vorzugsweise 0,01 mg bis 10 mg, vorzugsweise 1 mg. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig s in, z.B. bis zu 4 Einzeldos n pro Tag. Insbes ed r bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 100 mg pro Tag notwendig werd n.

Analog der in den Ausführungsbeispielen angegebenen Vorschrift n können die nachfolgend aufgeführt erfindungsgem äßen Verbindungen der Formel I bzw. deren physiologisch verträglichen Salz hergestellt

werden:

Liste der Abkürzungen:

5	MeOH	Methanol
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	TMU	N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff
	NBS	N-Bromsuccinimid
	AIBN	$\alpha,\alpha$ -Azo-bis-isobutyronitril
10	EI	electron impact
	DCI	Desorption-Chemical Ionisation
	RT	Raumtemperatur
	EE	Ethylacetat (EtOAc)
	DIP	Diisopropylether
15	MTB	Methyltertiärbutylether
	mp	Schmelzpunkt
	HEP	n-Heptan
	DME	Dimethoxyethan
	FAB	Fast Atom Bombardment
20	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlormethan
	THF	Tetrahydrofuran
	eq	Äquivalent
	ES	Elektrospray-Ionisation
	Me	Methyl
25	Et	Ethyl
	Bn	Benzyl
	ZNS	Zentralnervensystem
	Brine	gesättigte wässrige NaCl-Lösung

30 Experimenteller Teil

Beispiel 1

5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

35 a) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester

1.1 g 1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester, 1.7 ml Perfluoroisopropyliodid und 1.3 g FeSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O werden in 80 ml DMSO vorgelegt und bei RT 4.1 ml H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(35%) langsam zugetropft. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend 3 x mit je 200 ml MTB extrahiert und die organische Phase noch 1 x mit 100 ml Wasser und 2x mit 100 ml Brine gewaschen. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Chromatographie mit EE/HEP 1/4 liefert 310 mg eines farblosen Öls.

R<sub>f</sub> (EE/HEP 1/4) = 0.62 MS (DCI) : 308 (M + H)<sup>+</sup>

45 b) 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanidid

310 mg 5-Heptafluorisopropyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäuremethylester und 295 mg Guanidin werden in 5 ml wasserfreiem Isopropanol 4 h unter Rückfluß gekocht. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE chromatographiert. Man erhält 123 mg eines farblosen Öls.

50 R<sub>f</sub> (EE) = 0.26 MS (ES) : 335 (M + H)<sup>+</sup>

Überführung in das Hydrochlorid liefert Weiße Kristalle, mp 165 °C

Die Titelverbindungen der Beispiele 2 - 5 werden analog Beispiel 1 synthetisiert:

**Beispiel 2****5-Heptafluoro-n-propyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanid**

5 R<sub>f</sub> (EE) = 0.20 MS (ES) : 335 (M + H)<sup>+</sup>  
mp (Hydrochlorid) : 207 °C

**Beispiel 3****10 5-Pentafluoroethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanid**

R<sub>f</sub> (EE) = 0.16 MS (DCI) : 285 (M + H)<sup>+</sup>  
mp (Hydrochlorid) : 210 °C

**15 Beispiel 4****5-Trifluoromethyl-1-methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanid**

R<sub>f</sub> (EE) = 0.16 MS (DCI) : 235 (M + H)<sup>+</sup>  
20 mp (Hydrochlorid) : 230 °C

**Beispiel 5****1-Methyl-pyrrol-2-carbonsäureguanid**

25 R<sub>f</sub> (EE/MeOH 10:1) = 0.13 MS (ES) : 167 (M + H)<sup>+</sup>  
mp (Hydrochlorid) : 255 °C

**Beispiel 6****30 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanid****a) 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure**

35 10 g Thiophen-2-carbonsäure werden in 100 ml Essigsäure und 100 ml Wasser gelöst und bei 0 °C eine Lösung von 4 ml Brom in 50 ml Essigsäure und 50 ml Wasser während einer Stunde zugetropft. 1 h wird bei 0 °C nachgerührt, das Produkt abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man erhält 4.8 g farbloser Kristalle, mp 140 °C

R<sub>f</sub> (MTB 2% HOAc) = 0.54 MS (DCI) : 207 (M + H)<sup>+</sup>

**40 b) 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure**

37 g 5-Brom-thiophen-2-carbonsäure werden bei RT in 133 ml Chlorsulfinsäure gelöst und bei 100 °C 45 min gerührt. Anschließend wird auf 1 kg Eis gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 53 g eines farblosen Feststoffs, mp 96 °C

R<sub>f</sub> (MTB 2% HOAc) = 0.3 MS (DCI) : 305 (M + H)<sup>+</sup>

**c) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure**

50 27.5 g Natriumsulfit werden in 300 ml Wasser gelöst und bei 70 °C portionsweise insgesamt 35 g 5-Brom-4-chlorsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure zugegeben, wobei mit 10 N NaOH pH = 9 - 11 gehalten wird. 2 h wird bei 70 °C nachgerührt, dann mit HCl auf pH = 1 gestellt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 41 g farbloser Kristalle.  
mp 195 °C (Zersetzung)

55

## d) 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure, Dinatriumsalz

41 g 5-Brom-4-hydroxysulfinyl-thiophen-2-carbonsäure werden in 150 ml Wasser suspendiert und mit 90 ml 2 N NaOH versetzt (pH = 10). Das Wasser wird im Vakuum entfernt, mit 1 l Aceton verrührt und das Produkt abgesaugt. Man erhält 46 g eines farblosen, amorphen Feststoffs, der direkt weiter umgesetzt wird.

## e) 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

46 g der Titelverbindung 6 d) werden in 150 ml DMF suspendiert und mit 32 ml Methyliodid versetzt. 5 h wird bei 50 °C gerührt, auf 1 l Wasser gegossen und das Produkt abgesaugt. Man erhält 35 g ein scharfes farbloses Feststoffs, mp 135 °C  
 $R_f$  (DIP) = 0.20 MS (DCI) : 299 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

## f) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester

30 ml einer 2 M Lösung von Isopropylmagnesiumchlorid in THF werden zu 140 ml einer 0.5 M Lösung von Zinkchlorid in THF hinzugefügt. 5 h wird bei 50 °C gerührt und das entstandene Isopropylzink-Derivat als Lösung A weiterverwendet.  
 6 g 5-Brom-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäuremethylester, 0.6 g [1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen]Pd(II)Cl<sub>2</sub> x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 180 mg CuI werden in 100 ml wasserfreiem THF 10 min bei RT gerührt und anschließend Lösung A zugetropft. 18 h wird bei RT nachgerührt und anschließend das Solvens im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in 200 ml gesättigter wäßriger NaHSO<sub>4</sub>-Lösung suspendiert und 3 x mit je 200 ml EE extrahiert. Über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird getrocknet, das Solvens im Vakuum entfernt und je einmal mit DIP und EE/HEP 1:3 chromatographiert. Man erhält 1.7 g eines farblosen Öls.  
 $R_f$  (DIP) = 0.29  $R_f$  (EE/HEP 1:3) = 0.32 MS (DCI) : 263 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

## g) 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidin

700 mg 5-Isopropyl-4-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure in 5 ml wasserfreiem Isopropanol gelöst und 1 h unter Rückfluß entfernt, 80 ml Wasser zugegeben, mit wäßriger HCl auf pH = 2. Niederschlag wird in 50 ml gesättigter wäßriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung gefällt. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Solvens im Vakuum entfernt. Man erhält 850 mg eines amorphen Feststoffs.

$R_f$  (MeOH/EE 1:10) = 0.41 MS (ES) : 290 ( $M + H$ )<sup>+</sup>  
 mp (Hydrochlorid) : 267 °C  
 mp (Methansulfonat) : 128 °C

Die Titelverbindungen der Beispiele 7, 8 und 10 wurden analog Beispiel 6 g) synthetisiert:

## 40 Beispiel 7

## 5-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidin

mp (Hydrochlorid) : 236 °C MS (DCI) : 184 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

## 45 Beispiel 8

## 4,5-Dibrom-thiophen-2-carbonsäureguanidin

50 mp (Hydrochlorid) : 268 °C MS (DCI) : 326 ( $M + H$ )<sup>+</sup>

## Bispiel 9

4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

5 a) 4-Brom-5-methylthio-thiophen-2-carbonsäure

25 g 4,5-Dibrom-thiophen-carbonsäure, 12.2 g NaSCH<sub>3</sub> und 60 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> werden in 1 l DMF 5 h lang bei 120 °C gerührt. Anschließend wird auf 3 l Wasser gegossen, mit HCl auf pH = 1 gestellt, das Produkt abgesaugt und ohne Reinigung weiter eingesetzt.

10 Ausbeute: 14 g amorphes Pulver.

R<sub>f</sub> (DIP 2% HOAc) = 0.46

b) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure

15 14 g Methylthio-Verbindung 9 a) werden in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst, und dann werden 41 g m-Chlorperbenzoësäure portionsweise zugegeben. 1.5 h wird bei RT gerührt, anschließend das Solvens im Vakuum entfernt und das Produkt ohne Reinigung verestert.

R<sub>f</sub> (DIP 2% HOAc) = 0.10

20 c) 4-Brom-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

Das gesamte Rohprodukt des Beispiels 9b) wird in 200 ml MeOH mit 50 ml SOCl<sub>2</sub> versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges SOCl<sub>2</sub> sowie das Solvens werden im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DIP chromatographiert. Man erhält 11 g eines farblosen Öls.

25 R<sub>f</sub> (DIP) = 0.28 MS (DCI) : 299 (M + H)<sup>+</sup>

d) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäure-methylester

30 30 ml einer 2 M Isopropylmagnesiumchlorid-Lösung in Diethylether werden zu einer 1 M Lösung von ZnCl<sub>2</sub> in Diethylether zugetropft und 6 h unter Rückfluß gekocht. (Lösung A)

6 g Bromid 9 c), 588 mg [1,1-Bis(diphenylphosphino)ferrocen]Pd(II)Cl<sub>2</sub> und 183 mg Cul werden in 100 ml THF 10 min. bei RT gerührt und anschließend mit Lösung A versetzt. 19 h wird bei RT gerührt, 200 ml EE zugegeben und je 1 x mit 200 ml Wasser und 200 ml Brine gewaschen. Das Solvens wird im Vakuum entfernt und mit EE/HEP 1:2 chromatographiert.

35 Man erhält 2 g eines farblosen Öls.

R<sub>f</sub>(EE/HEP 1:2) = 0.25 MS (DCI) : 263 (M + H)<sup>+</sup>

e) 4-Isopropyl-5-methylsulfonyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

40 1 g Methylester 9 d) werden analog Beispiel 6 g) mit 1.1 g Guanidin umgesetzt. Man erhält 900 mg eines amorphen Pulvers.

Rf(EE/MeOH 10:1) = 0.41 MS (ES) : 290 (M + H)<sup>+</sup>

Die Verbindung wird in das Methansulfonat überführt. mp = 210 °C

45 Beispiel 10

3-Methyl-thiophen-2-carbonsäureguanidid

mp (Hydrochlorid) : 232 °C MS (DCI) : 184 (M + H)<sup>+</sup>

50 Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchangers von Kaninchenerythrocyten

55 Weiße Neuseeland-Kaninchen (Ivanovas) erhielten in Standard-Diät mit 2% Chol st rin für sechs Wochen, um den Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austausch zu aktivieren und so den Na<sup>+</sup>-Influx in die Erythrocyten via Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austausch flammenph tom trisch bestimmen zu können. Das Blut wurde den Ohrarterien entnommen und durch 25 IE Kalium-Heparin ungerinnbar gemacht. Ein Teil jeder Probe wurde zur Doppelbestimmung des

Hämatokrits durch Zentrifugieren benutzt. Aliquots von jeweils 100 µl dienten zur Messung des Natrium-Ausgangsgehalts der Erythrocyten.

Um den Amilorid-sensitiven Natrium-Influx zu bestimmen, wurde in 100 µl jeder Blutprobe in jeweils 5 ml ein s hyperosmolaren Salz-Sucrose-Mediums (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 Sucrose, 0,1 Ouabain, 20 Tris-hydroxymethyl-aminomethan) bei pH 7,4 und 37 °C inkubiert. Die Erythrocyten wurden danach dreimal mit eiskalter MgCl<sub>2</sub>-Ouabain-Lösung (mmol/l: 112 MgCl<sub>2</sub>, 0,1 Ouabain) gewaschen und in 2,0 ml destilliertem Wasser hämolytiert. Der intrazelluläre Natriumgehalt wurde flammenphotometrisch bestimmt.

Der Na<sup>+</sup>-Nettoinflux wurde aus der Differenz zwischen Natrium-Ausgangswerten und dem Natriumgehalt der Erythrocyten nach Inkubation errechnet. Der Amiloridhemmbare Natrium-Influx ergab sich aus der Differenz des Natriumgehalts der Erythrocyten nach Inkubation mit und ohne Amilorid 3 × 10<sup>-4</sup> mol/l. Auf diese Weise wurde auch bei den erfindungsgemäßen Verbindungen verfahren.

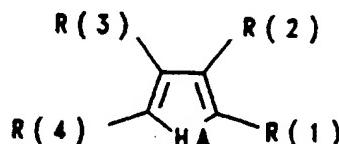
### Ergebnisse

#### 15 Inhibition des Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Exchangers:

	Beispiel	IC <sub>50</sub> [µmol/l]
20	1	0.3
25	2	1.0
30	3	0.3
	4	0.2
	5	5.0
	6	0.5
	7	3
	8	0.5

### Patentansprüche

#### 35 1. Heteroaroylguanidine der Formel I



45 worin bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5),

m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>1-8</sub>H<sub>2-8</sub>R(81),

am Null, 1, 2

R(81) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(82)R(83), mit R(82) und R(83) H oder CH<sub>3</sub>;

oder

R(81) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-H teroaryl,

55 das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, M ethoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino, Dimethylamino;

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>.

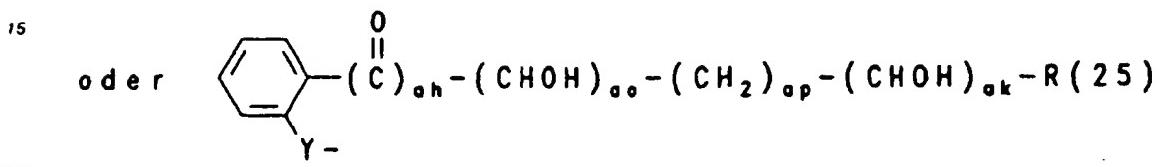
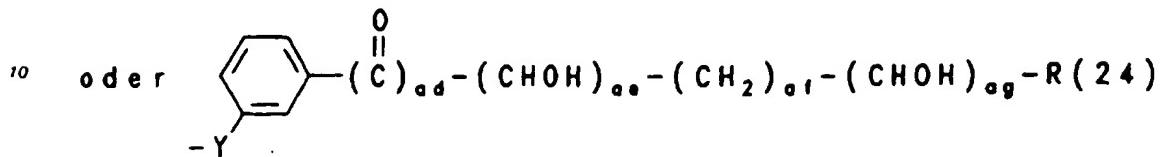
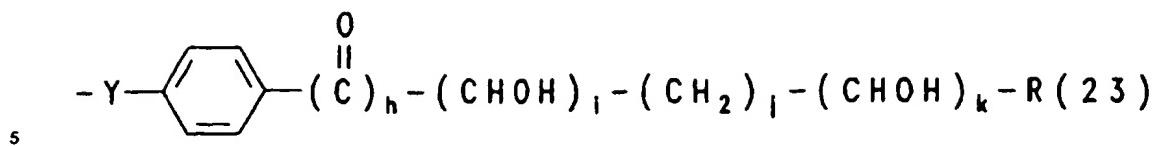
und d r jew als ander  
 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, -OR(6), C<sub>r</sub>F<sub>2r+1</sub>, -CO-N=C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR(6)R(7),  
 R(6), R(7) unabhängig Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,  
 r 1, 2, 3, 4,  
 s R(3), R(4) unabhängig voneinander  
 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, X-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>), R(8)-SO<sub>bm</sub>, R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO- oder R-  
 (12)R(13)N-SO<sub>2</sub><sup>-</sup>,  
 wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,  
 X Sauerstoff, S, NR(14),  
 t R(14) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl,  
 br Null, 1, 2,  
 p Null, 1, 2,  
 q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,  
 R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,  
 n Null, 1, 2, 3, 4,  
 R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,  
 u wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H steht,  
 R(10) und R(13) unabhängig  
 H oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
 wobei R(9) und R(10) sowie R(12) und R(13) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können,  
 von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
 v oder  
 R(3), R(4) unabhängig voneinander  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>ai</sub>H<sub>2ai</sub>R(18),  
 al Null, 1, 2  
 R(18) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 w 0 welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;  
 oder  
 R(3), R(4) unabhängig voneinander  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Heteroaryl,  
 35 das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten  
 aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;  
 oder  
 R(3), R(4) unabhängig voneinander

40

45

50

55



Y Sauerstoff, -S- oder -NR(22)-.

b ad ab unabhängig Null 1

i i k ae af ao ap und ak unabhängig Null 1 2 3 4

25 wobei jedoch jeweils

b, i und k nicht gleichzeitig Null

ad, ae und an nicht gleichzeitig Null sowie

ab, ae und ag nicht gleichzeitig Null sowie ab, ao und ak nicht gleichzeitig Null sind.

B(23), B(24), B(25) und B(22) unabhängig Wasserstoff ( $C_1$ - $C_2$ )-Alkyl-

32

oder

B(3), B(4) unabhängig voneinander

Wasserstoff, F, Cl, Br, I, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Perfluoralkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>n</sub>-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub>, R(26)

Wasserson, T. G.

B(26) ( $C_3$ - $C_8$ )-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenyl oder Naphthyl.

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy.

oder NB(27)B(28) mit F

oder  $\text{NH}_2(27)\text{H}(28)$ , mit  $\text{H}(27)$  und  $\text{H}(28)$

B(3), B(4) unabhängig voneinander

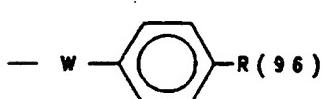
R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig voneinander  
 SR(29), -OR(30), -NR(31)R(32), -CR(33)R(34)R(35);  
 R(29), R(30), R(31) und R(33) unabhängig  $-C_6H_{2a}-(C_1-C_9)$ -Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Amido, Diamino.

### Methylamino, Dimethyl-

a Null, 1, 2,  
45 R(32), R(34) und R(35) unabhängig voneinander wie R(29) definiert oder Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl

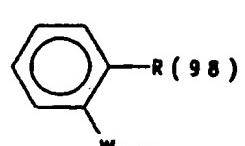
oder

© 2014 Pearson Education, Inc.



$$\text{---} \overset{\text{W}}{\underset{\text{R}}{\text{C}}} \text{---} \text{R} \text{ (97)}$$

odar



55

R(96), R(97), R(98) unabhängig ( $C_1$ - $C_9$ )-Heteroaryl.

das über C oder N verknüpft ist und das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, M thylamino oder r Dimethylamin, Benzyl,

W Sauerstoff, S oder NR(36)-,

5 R(36) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-,

cm 1 oder 2,

10 R(37) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(40),

s Null, 1, 2, 3 oder 4,

R(40) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

15 R(38) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Perfluoralkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl,

-C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-R(43),

w Null, 1, 2, 3, 4,

20 R(43) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl oder Naphthyl, wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(44)-R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl,

R(39) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl,

wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;

25 oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

R(46)X(1)-,

X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (D = O)A-, NR(48)C = MN<sup>(\*)</sup>R(49)-,

M Sauerstoff, S,

30 A Sauerstoff, NR(50),

D C, SO

R(46) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C<sub>d</sub>F<sub>2d+1</sub>, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(51),

b Null, 1,

d 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

35 x Null, 1, 2, 3, 4,

R(51) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Biphenylyl, Naphthyl,

wobei die Aromaten nicht substituiert oder substituiert sind mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl;

40 R(47), R(48) und R(50) unabhängig

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Perfluoralkyl,

R(49) definiert wie R(46), wobei

R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,

45 wobei A und N<sup>(\*)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;

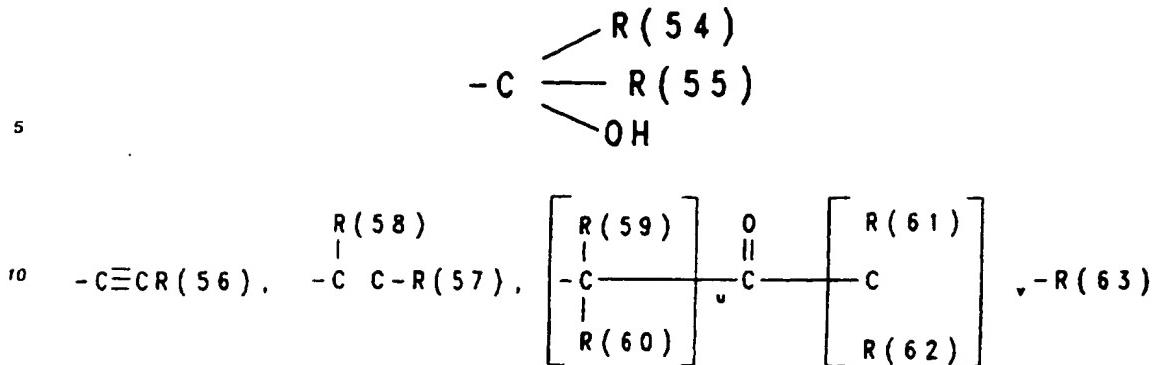
oder

R(3), R(4) unabhängig voneinander

-SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70).

50

55



- 15
- R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gleich oder verschieden  
 $-(\text{CH}_2)_y-(\text{CHOH})_z-(\text{CH}_2)_{aa}-(\text{CH}_2\text{OH})_b-\text{R}(71)$  oder  
 $-(\text{CH}_2)_{ab}-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_{ac}-\text{R}(72)$ .  
R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl.
- 20
- u 1, 2, 3, 4.  
v Null, 1, 2, 3, 4.  
y, z, aa gleich oder verschieden  
Null, 1, 2, 3 oder 4,  
t 1, 2, 3, 4.
- 25
- R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden  
Wasserstoff,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, oder  
R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-Atom ein  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -Cycloalkyl;  
R(63)
- 30
- H,  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -Cycloalkyl,  $\text{-C}_6\text{H}_{2e}-\text{R}(73)$ .  
e Null, 1, 2, 3 oder 4.  
R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
Phenyl,  
das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Methyl,
- 35
- Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl,  
oder R(56), R(57) und R(73) unabhängig  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -Heteroaryl, das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;  
R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62) Wasserstoff oder Methyl,  
oder
- 40
- R(3), R(4) unabhängig voneinander  $\text{R}(76)-\text{NH}-\text{SO}_2-$ ,  
R(76) R(77)R(78)N-(C=Y'),  
Y' Sauerstoff, S, N-R(79).  
R(77) und R(78) gleich oder verschieden  
H,  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -Alkyl,  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -Alkenyl,  $\text{-C}_6\text{H}_{2r}-\text{R}(80)$ .
- 45
- f Null, 1, 2, 3, 4.  
R(80)  $(\text{C}_5-\text{C}_7)$ -Cycloalkyl, Phenyl,  
welches unsubstituiert mit 1-3 Substituenten aus der Gruppe F, Cl,  $\text{CF}_3$ , Methoxy oder  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -Alkyl, oder  
R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei  
R(79) wie R(77) definiert ist oder gleich Amidin;
- 50
- oder  
R(3), R(4) unabhängig voneinander  
NR(84)R(85),
- 55
- R(84), R(85) unabhängig voneinander  
H,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen,  
von denen eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
oder von denen eine oder zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen durch  $\text{CH}-\text{C}_{dm}\text{H}_{2dm+1}$  ersetzt sein können,

sowi der n pharmazeutisch verträgliche Salze,  
wobei jedoch V rbindungen ausgenommen sind, in denen die R ste R(1) bis R(4) sowie HA folgend rmaßen kombiniert sind:

5

R(1)	R(2)	R(3)	R(4)	HA
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Et	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	Me	O
CON = C(NH <sub>2</sub> )	H	H	H	O

10

2. Heteroaroylguanidine I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten:

HA SO<sub>m</sub>, O, NR(5)

15 m Null, 1, 2,

R(5) Wasserstoff, Methyl,

einer der beiden Substituenten R(1) und R(2)

-CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

und der jeweils andere Wasserstoff, F, Cl, CH<sub>3</sub> -OH, -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,

20 R(3) Wasserstoff, F, Cl, Br, I, -C≡N, C<sub>q</sub>-F<sub>2q+1</sub>, R(8)-SO<sub>2</sub>,

R(9)R(10)N-CO, R(11)-CO-, R(12)R(13)N-SO<sub>2</sub>-,

wobei die Perfluoralkylgruppe geradkettig oder verzweigt ist,

q Null, 1, 2, 3, 4, 5, 6,

R(8), R(9), R(11) und R(12) unabhängig

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-R(15), CF<sub>3</sub>,

25 n Null, 1, 2, 3, 4,

R(15) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert ist oder substituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H oder Methyl,

30 wobei R(9), R(11) und R(12) auch in der Bedeutung von H stehen,

R(10) und R(13) unabhängig H oder Methyl,

oder

R(3) (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, -C<sub>a</sub>H<sub>2a</sub>R(18),

a Null, 1, 2

35 R(18)(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,

welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,

Methyl, Methoxy oder NR(19)R(20), mit R(19) und R(20) gleich H oder CH<sub>3</sub>;

oder

40 R(3) Chinolyl, Isochinolyl, Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, die über C oder N verknüpft sind und di unsubstituiert oder substituiert sind mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Hydroxy, Amino, Methylamino oder Dimethylamino;

oder

R(3) -C=CR(56),

45 R(56) Phenyl,

das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,

Methoxy oder NR(16)R(17) mit R(16) und R(17) gleich H, CH<sub>3</sub>,

R(4)

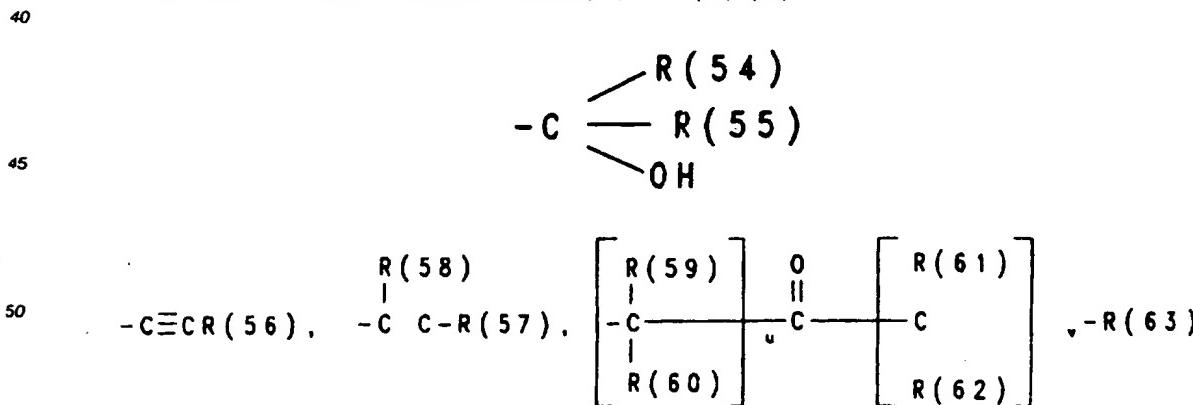
50

55



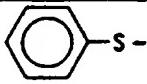
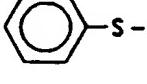
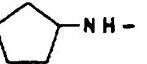
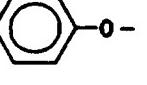
od r substituiert ist mit 1 bis 2 Resten aus der Reihe  
 F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Methoxy, Dimethylamino, B nzyL,  
 W Sauerstoff, S oder NR(36)-.  
 R(36) H, M thyl.

- 5      oder  
 R(4) R(37)-SO<sub>cm</sub>, R(38)R(39)N-SO<sub>2</sub>-.  
 R(37) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>s</sub>H<sub>2s</sub>-R(40).  
 s      Null, 1,  
 R(40) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 10     welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(41)R(42), mit R(41) und R(42) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 R(38) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-R(43).  
 w      Null, 1.  
 R(43) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 15     das nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(44)R(45), mit R(44) und R(45) gleich H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CH<sub>3</sub>,  
 R(39) H, CH<sub>3</sub>,  
 wobei R(38) und R(39) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein können, von denen eine CH<sub>2</sub>-  
 20     Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann;  
 oder  
 R(4) R(46)X(1)-,  
 X(1) Sauerstoff, S, NR(47), (C = O)A-, NR(48)C = MN<sup>(\*)</sup>R(49)-.  
 M      Sauerstoff,  
 A      Sauerstoff, NR(50),  
 25     R(46) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>C<sub>a</sub>F<sub>2d+1</sub>, -C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(51).  
 b      Null, 1,  
 d      1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,  
 x      Null, 1,  
 R(51) (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 30     welches nicht substituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>,  
 Methyl, Methoxy oder NR(52)R(53); mit R(52) und R(53) gleich H, CH<sub>3</sub>,  
 R(47), R(48) und R(50)  
 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
 R(49) definiert wie R(46), wobei  
 35     R(46) und R(47) beziehungsweise R(46) und R(48) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen sein  
 können, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
 wobei A und N<sup>(\*)</sup> an den Phenylkern des Benzoylguanidin-Grundkörpers gebunden sind;  
 oder  
 R(4) -SR(64), -OR(65), -NHR(66), -NR(67)R(68), -CHR(69)R(70),  
 40



- 55
- R(64), R(65), R(66), R(67), R(69) gl ich oder v rschieden  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-(CHOH)<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-(CH<sub>2</sub>OH)<sub>t</sub>-R(71) oder  
 -(CH<sub>2</sub>)<sub>ab</sub>-O-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O)<sub>ac</sub>-R(72).

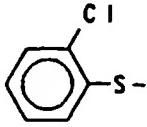
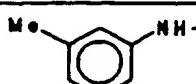
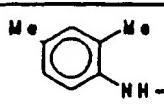
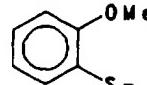
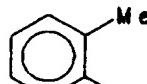
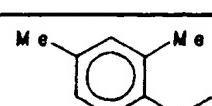
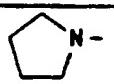
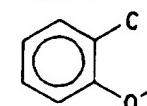
- R(71), R(72) Wasserstoff, Methyl,  
 u 1, 2,  
 v Null, 1, 2,  
 y, z, aa gleich oder verschieden  
 5 Null, 1, 2,  
 t 1, 2, 3,  
 R(68), R(70), R(54), R(55) gleich oder verschieden  
 Wasserstoff, CH<sub>3</sub>,  
 oder  
 10 R(69) und R(70) beziehungsweise R(54) und R(55) zusammen mit dem sie tragenden Kohlenstoff-  
 Atom ein (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl:  
 R(63)  
 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -C<sub>6</sub>H<sub>2e</sub>-R(73),  
 e Null, 1, 2,  
 15 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
 Phenyl,  
 das unsubstituiert oder substituiert ist mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methyl,  
 Methoxy oder NR(74)R(75) mit R(74) und R(75) gleich H oder CH<sub>3</sub>,  
 oder  
 20 R(56), R(57) und R(73) unabhängig  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>)-Heteroaryl, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl und  
 Pyridyl,  
 das unsubstituiert oder wie Phenyl substituiert ist;  
 R(58), R(59), R(60), R(61) und R(62)  
 25 Wasserstoff oder Methyl,  
 oder  
 R(4) R(76)-NH-SO<sub>2</sub>-,  
 R(76) R(77)R(78)N-(C = Y')-,  
 30 Y' Sauerstoff, S, N-R(79),  
 R(77) und R(78) gleich oder verschieden  
 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, -C<sub>6</sub>H<sub>2r</sub>-R(80),  
 f Null, 1,  
 R(80)  
 35 (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
 welches unsubstituiert mit 1 - 2 Substituenten aus der Gruppe F, Cl, CF<sub>3</sub>, Methoxy oder CH<sub>3</sub>, oder  
 R(77) und R(78) gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen bilden, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch  
 Sauerstoff, S, NH, H-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann, wobei  
 R(79) wie R(77) definiert ist,  
 40 oder  
 R(4) NR(84)R(85),  
 R(84), R(85) unabhängig voneinander  
 H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, oder gemeinsam 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch  
 Sauerstoff, S, NH, N-CH<sub>3</sub> oder N-Benzyl ersetzt sein kann,  
 45 oder von denen eine oder zwei CH<sub>2</sub>-Gruppen durch CH-CH<sub>3</sub> ersetzt sein können.  
 3. Heteroaroylguanidine I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß  
 darin bedeuten:  
 R(1)  
 50 -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>  
 HA  
 S, O, NH, NCH<sub>3</sub>  
 und die Reste R(2) bis R(4) wie folgt kombiniert sind:

	R(2)	R(3)	R(4)
5	H	n-BuNH-	Cl
10	H	$\text{H}_2\text{NSO}_2^-$	
15	H	$\text{MeSO}_2^-$	
20	H		Me
25	H		Cl
30	H		$\text{MeSO}_2^-$
35	H	$\text{MeSO}_2^-$	
40		$\text{MeSO}_2^-$	

45

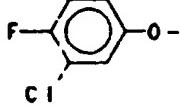
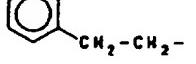
50

55

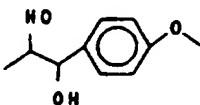
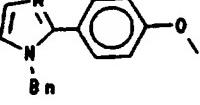
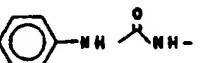
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
5			
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10			
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15			
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20			
	H	Cl <sup>-</sup>	
25			
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30			
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
35			
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40			
	H	MeSO <sub>2</sub>	
45			
	H	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> N <sup>-</sup>	
50			

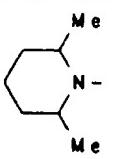
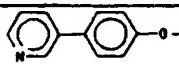
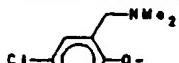
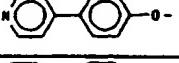
	H		
5			
10	H		
15	H		
20	H		
25	H		
30	H		
35	H		
40	Me	Me	H
	H		i-Pr
45	H		H
	H		Cl
50	H		MeNH-
	H		Et2N-

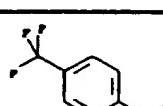
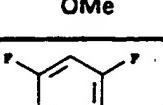
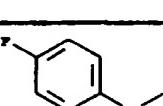
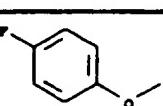
	H	t-Bu	OH
5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	2-Naphthyl
35	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40	H		Me
45	H		
50	H	Cl	Et <sub>2</sub> N <sup>-</sup>
	H	Me <sub>2</sub> N-	H
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	

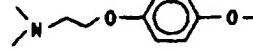
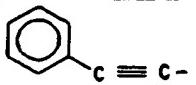
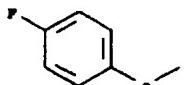
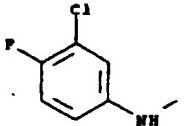
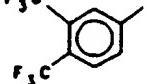
	H	Br	NH <sub>2</sub>
5	H	Cl	H
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
10	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
15	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>
	H	Me	Me
	H	I	CF <sub>3</sub>
	H	Me	H
20	H	H	t-Bu
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	Me	Cl
	H	Br	Me
	H	Cl	MeO-
30	H	MeCO-	
	H	Br	Br
35	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40	NH <sub>2</sub>	Br	Me
	H	Me <sub>2</sub> N-	t-Bu
45	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
50	H		H

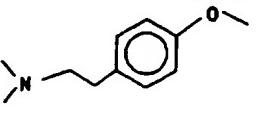
	H		MeO-
5	H	Me	Br
	H	Cl	F
	H	t-Bu	H
10	NH <sub>2</sub>	Cl	H
	H		Me <sub>2</sub> N
15	H	Me <sub>2</sub> N	Cl
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	7-Isochinolinoxy
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	6-Chinolinoxy
20		MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
35	H	Me <sub>2</sub> N-	
	H	Me <sub>2</sub> N-	
40		Me	Me <sub>2</sub> N-
45			
	H	Me	
50	H	Cl	i-Pr

	H		i-Pr
5	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	5-Chinolinoxy
	H		CF <sub>3</sub>
10	H	i-Pr	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	H	i-Pr	CF <sub>3</sub>
15	H	H	i-Pr
	NH <sub>2</sub>	Br	Br
20	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H		MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	Cl	
35	H	Me <sub>2</sub> N	i-Pr
	H	MeHN-	i-Pr
40	H	Cl	Cl
	H	Cl	H <sub>2</sub> N-
45	H	Cl	H <sub>2</sub> N
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
50			

	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
5			
10	H	Me <sub>2</sub> N-	i-Pr
	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>
	H	Br	Me
15	H	Me	Cl
	H	Me <sub>2</sub> N	Me
	H	CF <sub>3</sub>	MeHN-
20	H	CH <sub>3</sub> CO-	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH-CH <sub>2</sub>
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
25	H	CF <sub>3</sub> -O-	H
	H	Me	Me <sub>2</sub> N
	H	Cl	Me <sub>2</sub> N-
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30	H	CH <sub>3</sub> CO-	i-Pr
	H	Br	BnO-
	H	CF <sub>3</sub>	Br
	H	i-Pr	MeO-
35	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
40	H	MeO-	t-Bu
	H	Br	i-Pr
45	CF <sub>3</sub>	H	H
50	H	CF <sub>3</sub>	F

	H	Ph	CF <sub>3</sub>
5	H	CF <sub>3</sub>	1-Imidazolyl
	H	MeCO-	t-Butylimethyl
	H	Br	F
	H	Br	MeO-
10	H	CF <sub>3</sub>	PhO-
	H	CF <sub>3</sub>	Cyclopentyl
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Cyclobutyl
15	H	Me	CF <sub>3</sub>
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
20	H	OH	t-Butyl
	H	Cl	OMe
25	H	CF <sub>3</sub>	i-Pr
	F	CF <sub>3</sub>	H
	F	H	CF <sub>3</sub>
30	H	t-Butyl	OMe
	H	MeCO-	
35	H	MeCO-	
40	H	t-Butyl	i-Butyl
	H	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub> <sup>-</sup>	i-Propyl
45	H	CF <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
50	Cl	CF <sub>3</sub>	H

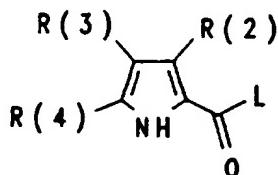
	Cl	H	CF <sub>3</sub>
5	H	H	Perfluoro-i-propyl
	H	H	H
	H	MeSO <sub>2</sub>	
10	H	H	Perfluoro-n-propyl
	H	CF <sub>3</sub>	
15	H	CF <sub>3</sub>	
20	H	CF <sub>3</sub>	
25	H	F	CF <sub>3</sub>
	H	MeSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	
30			
	H	t-Butyl	i-Propyl
35	H	t-Butyl	n-Butyl
	H	i-Propyl	F
40	H	i-Butyl	F
	H	Cl	1-Imidazolyl
	H	H	CF <sub>3</sub> -CF <sub>2</sub> <sup>-</sup>
45	H	H	CF <sub>3</sub>
	H	H	
50			

H	MeSO <sub>2</sub>	
H	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub>	i-Propyl

4. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II

15

20



25 mit Guanidin umsetzt, worin L für eine leicht nucleophil substituierbare Fluchtgruppe steht.

5. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zu Behandlung von Arrhythmien.
- 30 6. Methode zum Behandeln von Arrhythmien, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 mit den üblichen Zusatzstoffen versetzt und in einer geeigneten Darreichungsform verabreicht.
- 35 7. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe des Herzinfarkts.
8. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe der Angina Pectoris.
- 40 9. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des Herzens.
- 45 10. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen des peripheren und zentralen Nervensystems und des Schlaganfalls.
11. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von ischämischen Zuständen peripherer Organe und Gliedmaßen.
- 50 12. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schockzuständen.
13. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zum Einsatz bei chirurgischen Operationen und Organtransplantationen.
- 55 14. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Konservierung und Lagerung von Transplantaten für chirurgische Maßnahmen.

15. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krankheiten, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundär Ursache darstellt, und somit ihre Verwendung als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Prostatahyperplasie.
16. Verwendung einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines wissenschaftlichen Tools zur Inhibition des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Exchangers, zur Diagnose der Hypertonie und proliferativer Erkrankungen.
17. Heilmittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

15

20

25

30

35

40

45

50

55